THESIS

Heidelberg 1911

Studien über die Veränderungen des Blutes während der Gestations-Periode des Weibes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

an der

Ruprecht - Karls - Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Dr. phil. Paul Pott

aus Wien.

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Heidelberg.
Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.
1911.

3783
H46P
Unclassed Thesis

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. Nissl.

Referent:
Prof. Dr. Menge.

1911.

Die eingehenden Untersuchungen über die allgemeinen Wirkungen des Adrenalins führten, wenn auch verhältnismässig spät, zu Spezialuntersuchungen über die Wirkungen dieser so merkwürdigen Substanz auf die Tätigkeit der inneren Genitalorgane.

Langley[10]) fand im Jahre 1901, dass schon nach äusserst geringen, intravenös eingeführten Mengen von Nebennierenextrakt sowohl die Uterushörner als auch die Vagina beim Kaninchen durch lebhafte Kontraktionen und ausgeprägteste Anämie reagierten. Während diese Symptome — das Erblassen und die Kontraktion — schon am virginalen Uterus recht deutlich zu beobachten waren, traten die gleichen Reaktionen ganz besonders lebhaft in die Erscheinung, wenn die Versuche an Organen gravider oder puerperaler Tiere ausgeführt wurden. Diese Versuche hat dann später Biedl[2]) fortgesetzt; dieser Autor beobachtete wiederholt das plötzliche Eintreten von Frühgeburten nach intravenöser Adrenalininjektion, sowie auch eine prompt sich einstellende Blutstillung der fast regelmässig nach erfolgter Frühgeburt auftretenden profusen Blutung, die unter Nichtanwendung von Adrenalin kaum zu beherrschen war.

Auf Grund dieser Ergebnisse hat Neu[14]) ausführliche Untersuchungen angestellt über die Wirkung des Adrenalins auf die Uterusmuskulatur und die aus seinen Untersuchungen sich ergebenden Resultate für die geburtshilfliche Therapie verwertet. Das von Neu angegebene Verfahren bestand darin, das Mittel durch die Bauchdecken hindurch in die Korpuswand einzuspritzen, bei Anwendung von Einzeldosen, die sich zwischen

0,0002 — 0,0001 bewegten. In allen untersuchten Fällen der subkutan intramuskulär angewandten Injektionsmethode war stets eine zweifellose Uteruswirkung zu erkennen.

Aus Neu's Versuchen ergab sich weiter die zum ersten Male festgestellte bemerkenswerte Tatsache, dass das Adrenalin, in dem man bisher nur ein lokal wirkendes Mittel zu sehen gewohnt war, auch bei entsprechender Anwendung und Dosierung eine Fernwirkung zu äussern im Stande ist. Der Gedanke lag nun nahe, und dieser Gedanke wurde auch in der bereits erwähnten Arbeit von Neu ausgesprochen, dass im Uterus irgendwo avide Rezeptoren sich befänden, wodurch eine Verankerung des Adrenalins möglich gemacht wäre, dass also zwischen bestimmten Substanzen des Uterus und dem Adrenalin eine ausgeprägte chemische Affinität bestände, ein Verhältnis, das durchaus nicht vereinzelt dasteht; es braucht nur erinnert zu werden an die heute wohl als bewiesen anzusehende Affinität zwischen den lipoiden Substanzen des Zentralnervensystems und dem Alkohol und den ihm verwandten chemischen Verbindungen.

In der vorliegenden Arbeit, die auf Anregung des Herrn Privatdozenten Dr. Neu im Sommersemester 1910 im Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik zu Heidelberg ausgeführt wurde, wurde der Versuch unternommen, die Frage zu beantworten, ob nicht während der Gestationsperiode des Weibes der Stoffwechsel der Nebennieren grösseren Schwankungen unterworfen ist; diese Frage ergab sich aus der von Neu bereits gemachten Beobachtung, wonach ein Reizeffekt am Uterus mit der gewohnten Dosis um so schwerer zu erzielen war, je weiter die Geburt im einzelnen Falle zurücklag.

Um also feststellen zu können, ob und in welcher Weise der Adrenalingehalt des Blutes in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbette sich ändert, war es nötig, sich für eine der vielen bereits aus-

geprobten Methoden zum Nachweis des Adrenalins zu entscheiden. Wir hatten vor allem die Wahl zwischen den chemischen Methoden einerseits und den biologischen Methoden andererseits.

Die chemischen Methoden konnten bei unserer Fragestellung nicht in Betracht kommen. Es gibt wohl eine Reihe von Methoden, mittels welcher man fast ausschliesslich durch Farbenreaktionen das Vorhandensein von Adrenalin nachweisen kann. Die wohl älteste Methode stammt aus dem Jahre 1856. Vulpian [22]) fand, dass in den Nebennieren eine Substanz enthalten ist, die mit Eisenchlorid eine Grünfärbung, mit oxydierenden Verbindungen (Jod-, Chlorwasser) karminrote Färbung gibt. Diese Farbenreaktionen wurden später, um quantitative Bestimmungen ausführen zu können, von Batelli [1]), Soulié [19]) und Toujan [21]) kalorimetrisch verwertet, ohne aber, dass diese Methoden einigermassen sichere und exakte Resultate gaben. Eine wesentliche Verbesserung des kalorimetrischen quantitativen Nachweises des Adrenalins bedeutet die von Schur [18]) ausgearbeitete Methode. Er benutzte die Rotfärbung mit Jod in der Weise, dass er der zu untersuchenden Flüssigkeit Jodtinktur im Ueberschuss zusetzte und nach erfolgter Reaktion das überschüssige Jod durch wiederholtes Ausschütteln mit Aether entfernt, bis schliesslich der Aether vollkommen farblos wird. Da nun die meisten dieser Farbenreaktionen durchaus nicht als für Adrenalin charakteristisch angesehen werden können, haben doch Kruckenberg [8]) und Brunner [3]) beim Brenzkatechin fast genau dieselben Farbenreaktionen wie bei den chromogenen Substanzen, die sie aus dem Marke der Nebennieren entnommen haben, beobachten können, — schien uns keine dieser Methoden zur Beantwortung unserer Fragestellung zweckmässig zu sein.

Was nun die biologischen Methoden zum Nachweise des Adrenalins betrifft, so wurde vor allem die pupillenerweiternde Eigenschaft des Adrenalins zu seinem

Nachweise benutzt. Diese empfindliche Reaktion tritt auch, wie Ehrmann [4]) zeigte, am enukleierten Bulbus des Frosches ein, sofern er in isotonischer Flüssigkeit erhalten wird. Aber auch diese Reaktion ist keine — wie man lange Zeit glaubte — für Adrenalin spezifische; es liess sich nachweisen, dass manche andere Stoffe ähnliche Wirkungen hervorzurufen im Stande sind, so z. B. das Brenzkatechin, das ihm verwandte Hydrochinon und vor allem manche Organextrakte, wie der Extrakt des Thymus (Tandler [20]) und der Saft des Pankreas (Pick und Glaessner [15]).

Auch die durch Elliot zuerst gezeigte gefässerweiternde Wirkung des Adrenalins wurde zum quantitativen Nachweis des Adrenalins mit Erfolg namentlich durch Meyer [13]) verwertet, nachdem von v. Frey [6]), Mac William [11]) und anderen Autoren gezeigt wurde, wie man isolierte Blutgefässe durch zweckmässige Behandlung tagelang reizbar erhalten kann. Benutzt wurden die grossen Arterien des Rindes, welche auf Zusatz von Adrenalin eine merkliche Verkürzung erfuhren, deren Stärke in einem bestimmten Abhängigkeitsverhältnisse zu der Menge des zugesetzten Adrenalins steht. Trotz der enormen Empfindlichkeit dieser Reaktion bewährte sie sich doch nicht, wenn es galt, das Adrenalin in dem so kompliziert zusammengesetzten Blutserum nachzuweisen wie dies Schlayer [17]) in einer Reihe von Untersuchungen feststellen konnte.

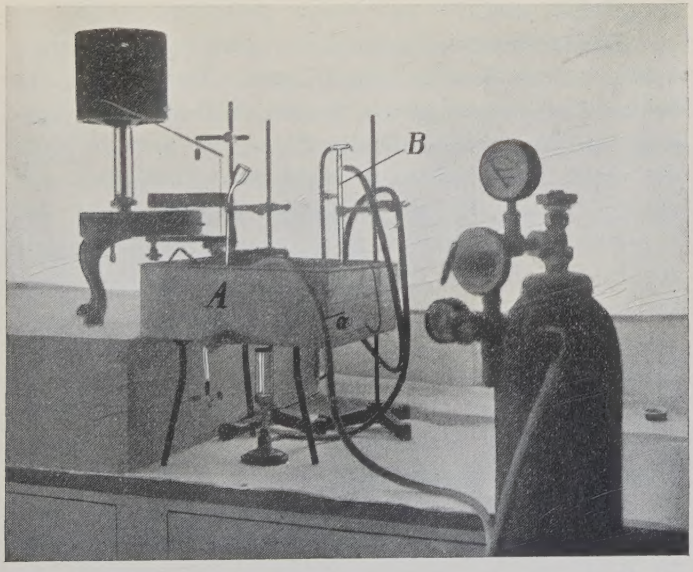
Eine bemerkenswerte Bereicherung der bisher bekannten Untersuchungsmethoden zum Nachweise des Adrenalins ergab sich durch die Beobachtung, dass die Wirkung des Adrenalins auf den Uterus sich auch am überlebenden Organe deutlich zu erkennen gibt. Schon Kurdinowski [9]) zeigte, dass es möglich sei, den Kaninchenuterus durch längere Zeit am Leben zu erhalten, wenn man von der Aorta aus ihn mit Locke'scher Flüssigkeit durchspült. Eine wesentliche Verbesserung erfuhr diese Methode durch Kehrer [7]), der das von Magnus [12]) für den

überlebenden Darm ausgearbeitete Verfahren auf den Kaninchenuterus übertrug, um die spontanen Bewegungen des Uterus des Kaninchens und der Katze graphisch darzustellen. Derselben Methode bediente sich dann Fraenkel[5]), um den quantitativen Nachweis des Adrenalins im Blutserum bei Morbus Basedow und Diabetes zu bringen.

Auch wir haben diese schon oft bewährte Methode unseren Versuchen zu Grunde gelegt; da diese Methode eine genauere Beschreibung bisher nicht erfahren hat, soll hier vorerst eine detaillierte Schilderung der von uns angewandten Apparatur erfolgen.

Methodik.

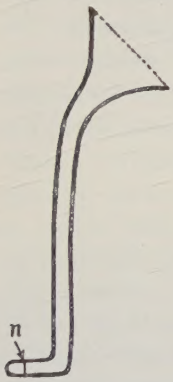
In nachstehender Zeichnung ist A ein viereckiges Blechgefäss von 40 cm im Quadrat, 10 cm hoch, das vor den Versuchen fast bis an den Rand mit Wasser



angefüllt wird. Das Gefäss steht auf einem Dreifuss, unter dem sich ein Bunsenbrenner befindet. Durch einen Thermo-Regulator (B), System E. Reichert[16]) (beschrieben in Poggendorf's Annalen Band 144), ist es möglich, die Temperatur des Wassers auf einer konstanten Temperatur (bei unseren Versuchen nicht über 37,5 ^{0} C.) zu erhalten. In der einen Ecke des Blechgefässes ist in einem kreisrunden Blechrahmen ein hohes Becherglas eingefügt, das mit Ringer'scher Flüssigkeit gefüllt zur provisorischen Aufnahme des eben dem Kaninchen entnommenen Uterus dient. In diese Flüssigkeit wird ausserdem, sowie dasselbe mit dem Uterus beschickt wurde, Sauerstoff aus der Sauerstoffbombe C durch das Glasröhrchen a kontinuierlich zugeführt. Ungefähr in der Mitte des Thermostaten (A) ist ein kleines zylindrisches Gefäss von 12 cm Höhe und einer lichten Weite von ca. 4 cm in der Weise angebracht, dass es mittels eines an einem ausserhalb des Thermostaten befindlichen Stativ angebrachten, verschiebbaren Griffes festgehalten wird.

Dieses Gefäss ist unten durch einen zweifach durchbohrten Gummikorken verschlossen. Durch jede der beiden Oeffnungen ist ein kurzes, rechtwinklig abgebogenes Glasröhrchen durchgeführt. Das äussere Ende des einen Glasröhrchens ist durch einen Gummischlauch mit der Sauerstoffbombe verbunden und die Menge des zugeführten Sauerstoffes durch eine Schraubenklemme regulierbar. An das freie Ende des anderen Röhrchens ist ebenfalls ein Gummischlauch angebracht, der an seinem anderen Ende an ein kurzes, rechtwinklig abgebogenes Glasröhrchen angefügt und durch einen einfach durchbohrten Gummi hindurchgeführt ist. Dieser Kork dient zum Verschlusse einer an der vorderen Wand des Thermostaten angebrachten Oeffnung. Aus dem die Oeffnung verschliessenden Kork ragt das Glasröhrchen noch einige Zentimeter hervor; an dasselbe ist noch ein kurzer Gummischlauch angebracht, der

durch eine Klemme so verschlossen werden kann, dass das für die Versuche in das zylindrische Glassgefäss eingeführte bestimmte Quantum Ringer'scher Lösung (20 ccm) konstant erhalten werden kann. Nach Beendigung eines Versuches lässt sich nun jederzeit der Inhalt des Gefässes durch Oeffnen der erwähnten Klemme vollständig entleeren, das Gefäss durch Ausspülen mit Ringer'scher Flüssigkeit sorgfältigst reinigen und so für den nächsten Versuch wieder in Stand setzen. In das cylindrische Gefäss ragt nun ein Glasröhrchen (e) ein, das in der Figur 1 nur in seinem oberen Teile sichtbar ist und folgende Gestalt besitzt.



Das Glasröhrchen ist an seinem oberen Ende abgebogen und trichterförmig erweitert. An seinem unteren Ende ist es rechtwinklig geknickt, an seinem äussersten Ende zugeschmolzen. An dem horizontalen Ende befindet sich bei n eine kleine Oeffnung, welche der oben durch den Trichter zugeführten Versuchsflüssigkeit den Durchgang gestattet. Festgehalten wird das Röhrchen durch einen ebenfalls an dem bereits erwähnten Stativ angebrachten Griffe.

Für unsere Versuche verwandten wir möglichst kräftige Uteri nicht trächtiger Kaninchen. Wir haben zuerst den Tieren in Aethernarkose den Uterus entnommen und zwar versucht, nur die eine Hälfte des Uterus vorläufig zu verwenden, um dann am nächstfolgenden Tage die andere Hälfte folgen zu lassen.

Wir sind aber sehr bald von diesem Modus abgekommen und haben die Tiere dann später gleich durch Nackenschlag getötet und sofort den ganzen Uterus für unsere Versuche verwertet; denn auch wir konnten die von Kehrer und Fraenkel gemachten Erfahrungen be-

stätigen, dass die Aethernarkose nicht ohne sehädlichen Einfluss auf die Erhaltbarkeit des überlebenden Organes ist.

Bei der Exstirpation wurde selbstredend die grösste Vorsicht beobachtet, vor allem jede unnötige mechanische Schädigung des Organes auf das Peinlichste vermieden. Zu diesem Zwecke wurden die Uterushörner auf beiden Seiten frei präpariert, eines der beiden Enden mit einem Faden umschlungen, hierauf der Uterus vom Ligamentum latum und der Vagina losgelöst und in das mit der auf ca. 37,5° C. erwärmten Ringer'schen Lösung beschickte Becherglas gebracht.

Während nun Fraenkel erst 3 bis 4 Stunden nach der Exstirpation den Uterus für Versuchszwecke am geeignetsten fand, kamen wir auf Grund unserer vielen Versuche insofern zu anderen Resultaten, als wir fanden, dass ein Uterus, sofern er überhaupt reaktionsfähig und somit sich für unsere Versuche als geeignet erweist, sich verhältnismässig rasch in der Ringer'schen Flüssigkeit erholt. Wir haben schliesslich niemals länger als höchstens eine halbe Stunde nach der Exstirpation gewartet. Nach dieser Zeit wurde nun von dem ganzen Uterus ein kleines Stück (ca. 1 bis $1^1/_2$ cm lang) mit der Schere abgetrennt, nachdem vorher das eine Ende des Stückes mit einem dünnen Faden umschlungen wurde. Mit diesem Faden wurde dann das Stück an das horizontale Ende des Glasröhrchens befestigt.

Das andere Ende des Uterusstückes wurde mittels einer Serre-fine und einem daran befestigten dünnen Faden mit einem doppelarmigen, um seine horizontale Achse drehbaren Hebel in Verbindung gebracht. Durch diesen Hebel, der an seinem freien Ende zur Aufnahme einer Schreibfeder diente, können nun die Kontraktionen des Uterus auf ein Kymographion nach dem Systeme Ludwig übertragen werden. Die Geschwindigkeit, mit der das Kymographion sich bewegte, ist genau 1 cm in einer halben Minute. Reagierte nun der Uterus durch

periodische gleichmässige Kontraktionen, nachdem er sich von dem Eingriff erholt hatte, so wurde durch den am oberen Ende des Glasröhrchens befindlichen Trichter die zu untersuchende vorgewärmte Serumflüssigkeit zugeführt und nun beobachtet, ob und in welcher Weise die Kontraktionen des Uterus beeinflusst werden. Die Reaktion des Uterusstückes auf die zugeführte Serummenge in den verschiedensten Konzentrationen war meist eine sehr augenfällige, indem der Schreibhebel fast momentan nach der Serumzufuhr um ein Bedeutendes in die Höhe stieg, auf dieser Höhe eine Zeitlang unter kleinen Exkursionen verblieb, um dann allmählich unter grösseren Exkursionen wieder abzufallen. Diese Methode ist nun deshalb ganz besonders geeignet zum quantitativen Nachweise des Adrenalins, weil man durch fortgesetzte Verdünnung des Blutserums schliesslich denjenigen Grad der Konzentration erreicht, bei welchem eben noch eine merkbare Tonussteigerung beobachtet werden kann.

Mit dieser Versuchsanordnung wurden 30 Kaninchenuteri als Versuchsobjekte für Blutserum verwendet, von jedem Uterus ca. 5—6 Stücke. Untersucht wurde das Blutserum von 3 Nichtgraviden, 17 Graviden, ferner von 5 Wöchnerinnen, wobei das Blut aus der Armvene entnommen wurde. Ausserdem wurde bei 13 Frauen während der Geburt nicht nur das aus der Armvene entnommene Blut, sondern auch das Blut aus der Nabelschnur und aus dem retroplazenteren Hämatom untersucht. Begonnen wurde jedesmal mit einer Verdünnung von 1:10, dann folgte 1:50, 1:100, bis wir schliesslich in manchen Fällen auf eine Verdünnung von 1:500 kamen. Auf diese Weise wurden im Ganzen ca. 300 Einzelversuche angestellt. Wir haben aber nicht, wie Fraenkel es getan hat, zu jedem neuen Einzelversuche ein neues Uterusstück eingespannt, sondern nach Beendigung eines jeden Versuches die Ringerlösung im Gläs'chen erneuert, nachdem wir das Glasgefäss sorg-

fältig entleert und mit Ringerlösung gründlichst ausgespült hatten. Das einzelne Uterusstück wurde somit für unsere Versnche so lange verwertet, als es nur einigermassen anspruchs- und reaktionsfähig blieb. Bei diesem Verfahren hatten wir den Vorteil, dass die Reaktionsfähigkeit des Uterusstückes bekannt war und sich dadurch bessere Vergleichsmöglickeiten bei den verschiedenen Verdünnugsgraden ergaben.

Eigene Versuche.

Um nun später einen Vergleich ziehen zu können, sollen vorerst diejenigen Kurven wiedergegeben werden, die wir bei der Untersuchung des Blutes einer Nichtgraviden erhalten haben.

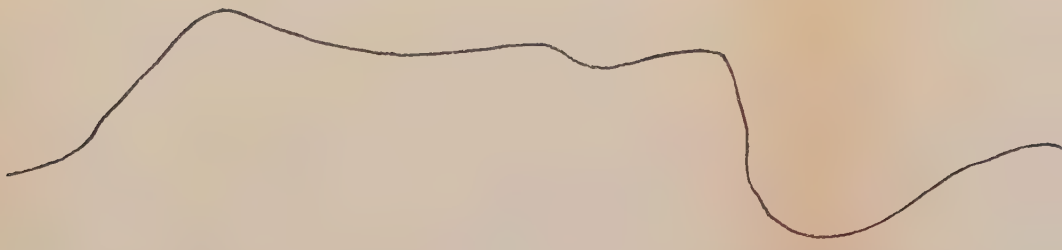
Es handelt sich um das Serum einer an der Heidelberger Frauenklinik bediensteten Schwester, deren Anamnese vollkommen ohne Belang ist. Sie ist 21 Jahre alt, hat seit dem 14. Lebensjahr die ersten Menses, die in regelmässigen Intervallen von ca. 4 Wochen wiederkehrten, von 2- bis 3tägiger Dauer.

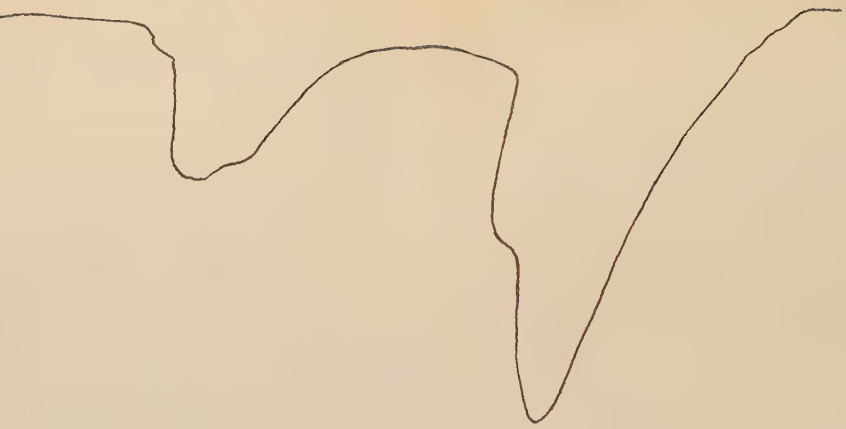
Bei einer Verdünnung 1 : 10 haben wir bei der Kurve I ein mächtiges Aufsteigen unmittelbar nach der Zufuhr der Serummenge (auf der Kurve durch einen Pfeil angedeutet); ausserdem ist ohne Zweifel die Frequenz der Kontraktion eine gesteigerte. Erst allmählich (auf der Kurve nicht mehr zu sehen) fällt der Schreibhebel zur normalen Abscisse herab.

Kurve I.

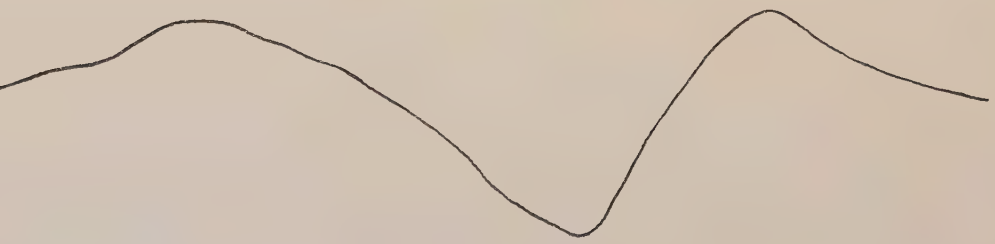
Bei einer Verdünnung 1 : 50 desselben Blutserums ist, wie aus Kurve II ersichtbar, kaum mehr eine Tonussteigerung zu erkennen. Dieses Resultat konnten wir noch mehrfach bei anderen Normalseren bestätigen, doch wollen wir die dabei erzielten Kurven hier in dieser Arbeit nicht aufnehmen, da sie weiters kein besonderes Interesse bieten. Auf jeden Fall sind wir bei unseren Versuchen zu demselben Resultate gekommen

Schw Lüft
1:10
21. VIII. 10


Schw. Lüft
1:50
21. VII. 10



Kurve I.



Kurve II.

wie Fraenkel, der stets bei einer Verdünnung von 1 : 10 das bekannte Adrenalinphänomen erzielte und nur in ganz vereinzelten Fällen bei einer Verdünnung von 1 : 50. Ueber diesen Verdünnungsgrad normalen Blutserums ist es auch uns nicht gelungen, auch nur in einem einzigen Falle merkliche Einwirkungen auf den Uterus zu erzielen.

Kurve II.

Ganz andere, überraschende Resultate erzielten wir bei der Untersuchung des Blutserums von graviden Wöchnerinnen und Frauen während der Geburt.

Blut von Graviden.

1. Versuch vom 4. Juli 1910:

Elise K., Dienstmädchen, 23 Jahre alt, II para, grosse, kräftig gebaute Person, vollkommen gesund, Eltern leben; 5 gesunde Geschwister.

Erste Menses im 17. Lebensjahr; 4wöchentlich regelmässig, 2 bis 3 Tage, sehr stark und schmerzlos.

Erste Geburt 1908, spontan, Kind lebt.

Gegenwärtige Gravidität: Letzte Menses 8. Juni 1910.

Erste Kindesbewegung: Anfang Mai.

Verlauf der Gravidität: Die ersten 2 Monate häufig Erbrechen.

Eintritt der Geburt: 12. X. 1910, 9 h. 20 p. m., spontan, keine Komplikationen.

Am 4. Juli, vormittags 11 h, der Armvene Blut entnommen, 3 h. nachmittags das Serum dieses Blutes in den Verdünnungen 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 300 wirksam; die Verdünnung 1 : 400 ergab keine deutliche Reaktion mehr.

Kurve III.

2. Versuch vom 25. Juli 1910:

Marie H., I para, 29 Jahre alt, kleine, grazil gebaute Frau, leidlicher Ernährungszustand, Struma parenchymatosa, Schleimhäute: anämisch.

Herz: Töne klappend aber rein.

Harn: Spuren von Albumen. Sacchar. stark positiv.

Eltern leben, 5 Geschwister leben, 2 gestorben, mit 3 Jahren gehen gelernt, mit 2 Jahren Scharlach und und englische Krankheit.

Erste Menses: Mit 19 Jahren, 2 bis 3 wöchentlich, 3 bis 4 Tage, sehr stark, vor und während derselben Schmerzen.

Allgemein verengtes plattes Becken.

Gegenwärtige Gravidität: Letzte Menses Ende November 1909.

Erste Kindesbewegungen: April 1910. Keine Störungen in der Gravidität.

Stunde der erfolgten Geburt: 5. IX. 1910, 6 h. 35 a. m. Dabei operativer Eingriff: Sectio caesarea.

Am 25. Juli 1910, 2 h. 45 nachmittags, Blut entnommen.

Beginn der Versuche: 7 Uhr abends. Das Serum dieses Blutes in den Verdünnungen 1:10, 1:50, 1:100, 1:200 und 1:300 wirksam. Verdünnung 1:400 unwirksam.

Kurve IV.

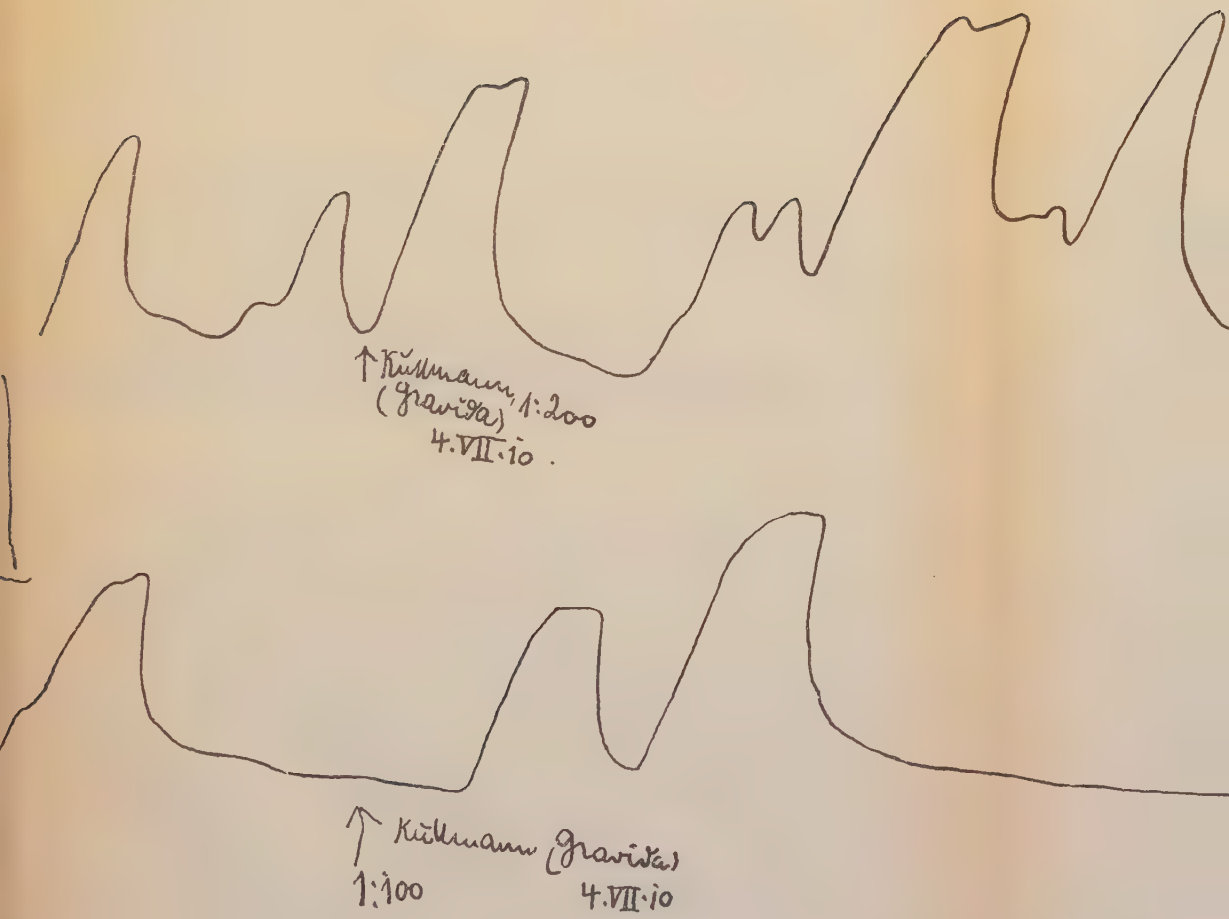
Blut von Frauen während der Geburt.

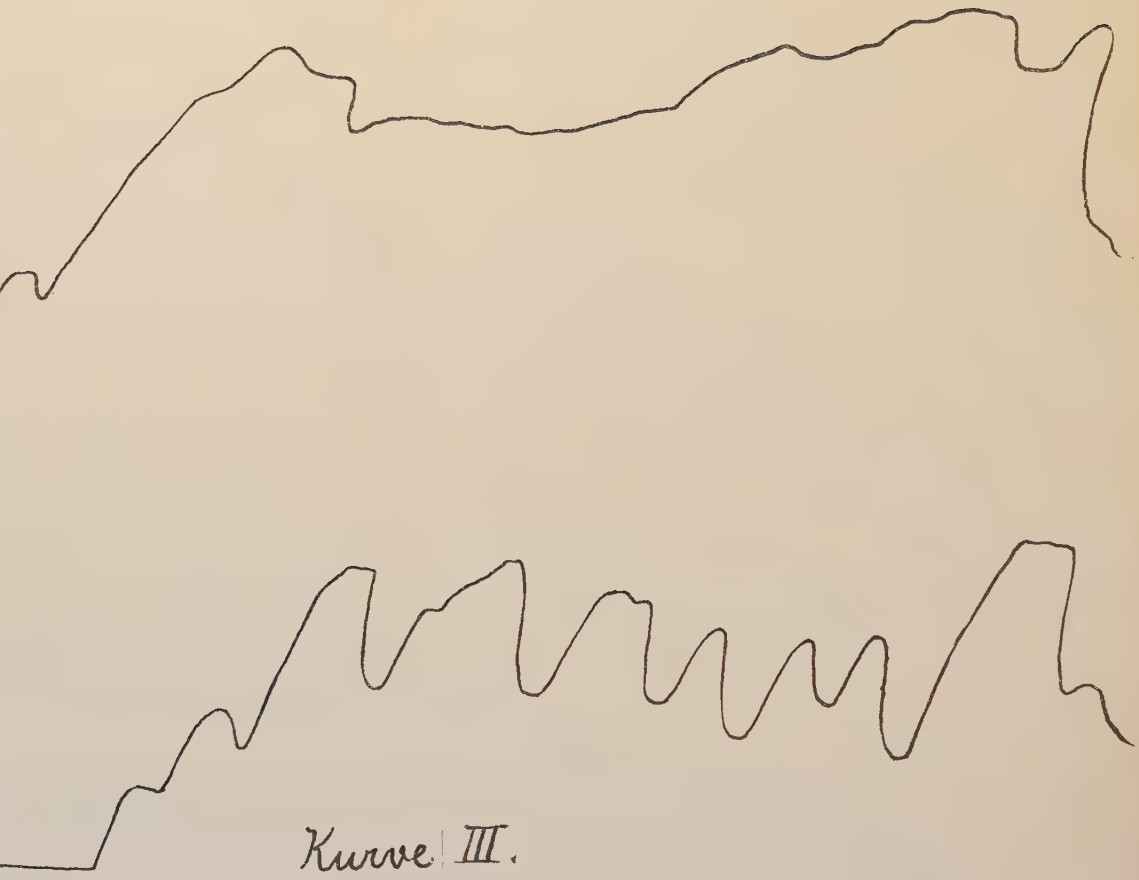
3. Versuch vom 9. Juli 1910:

Maria C., Köchin, 24 Jahre alt, II para. Kräftig gebaute Frau, vollkommen gesund.

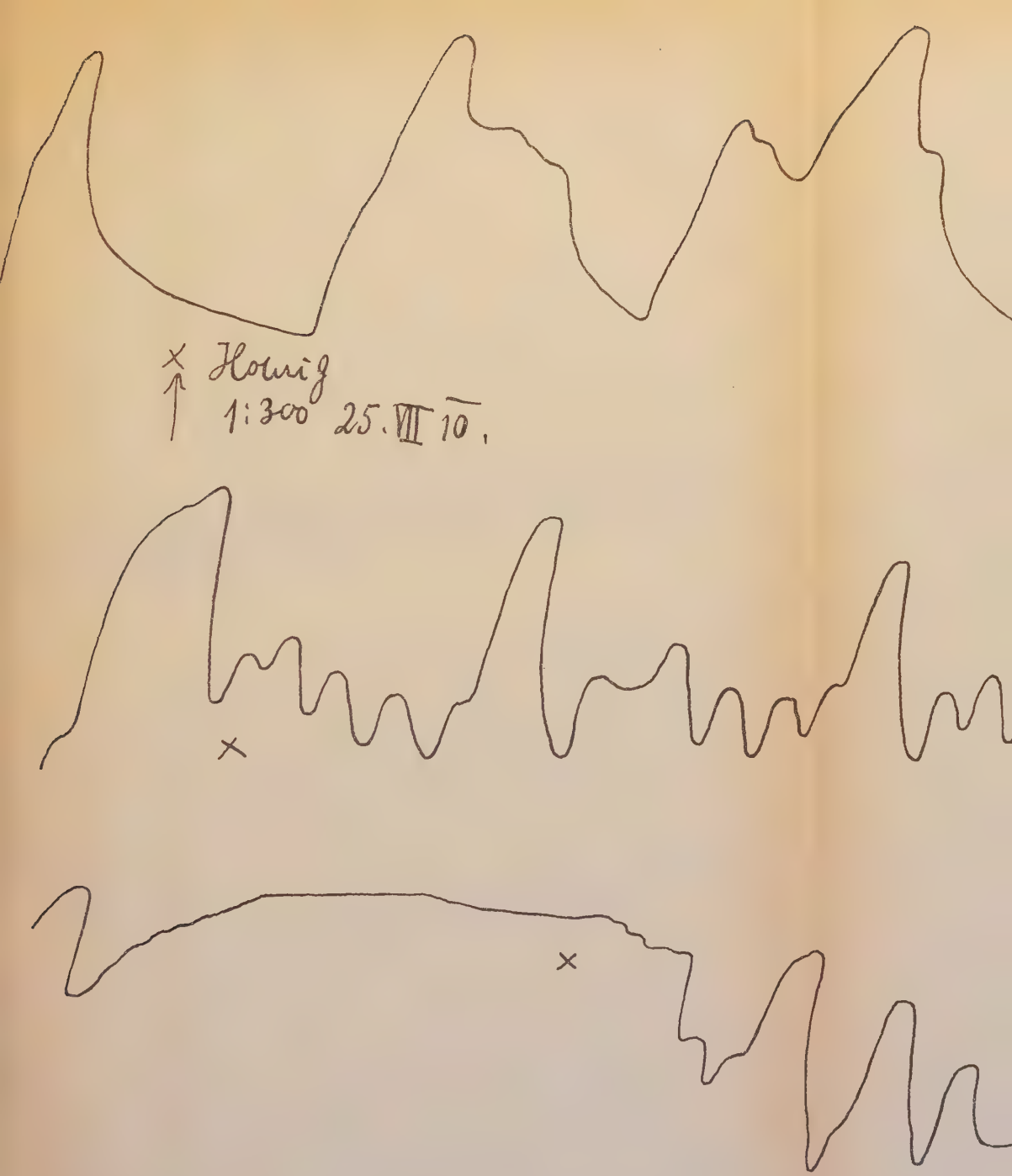
Familienanamnese ohne Belang, mit 12 Jahren Typhus.

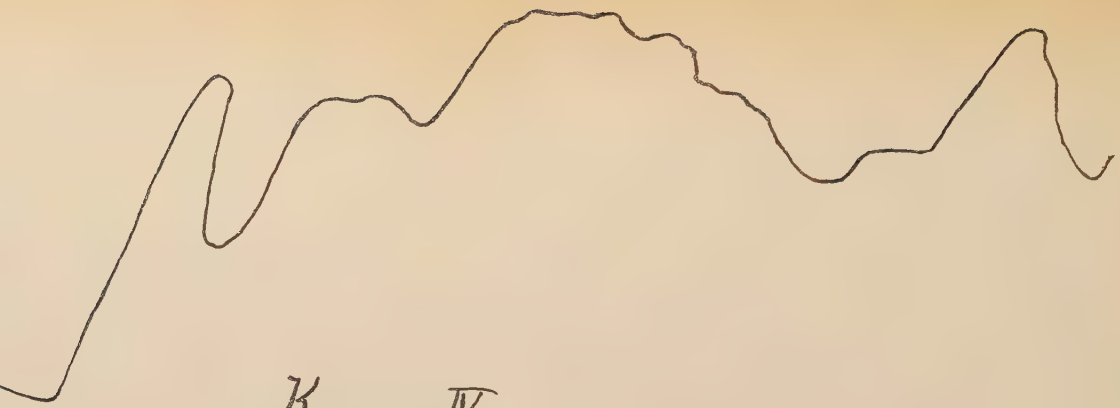
Erste Menses im 19. Lebensjahr, 4 bis 5 bis 8 wöchentlich, unregelmässig, 2 Tage, sehr stark und schmerzhaft.


↑ Kühlmann, 1:200
(gravira)
4.VII.10.
↑ Kühlmann (gravira)
1:100
4.VII.10

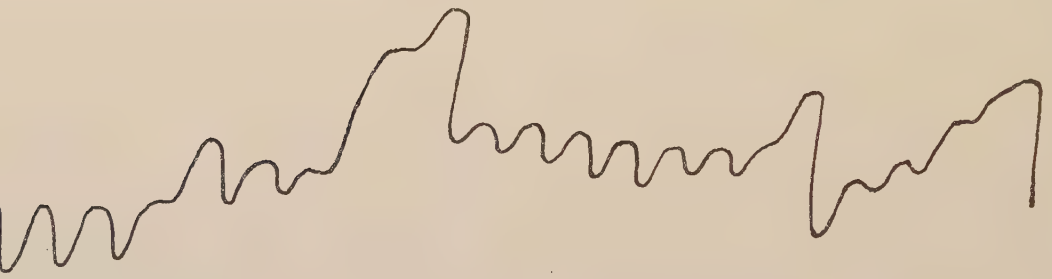


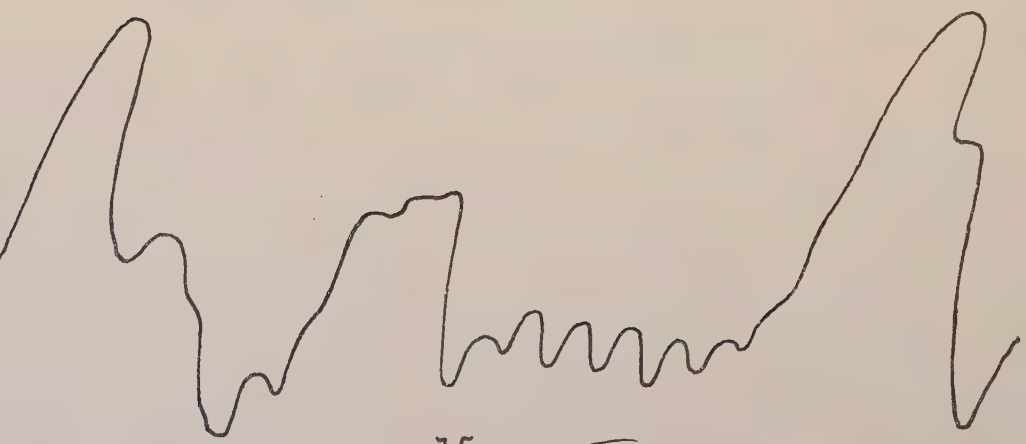
Kurve III.


Hohrig
1:300
25. VII 10.



Kurve IV.





Kurve V.

Frühere Geburt: 24. Oktober 1906, spontan, Wochenbett fieberfrei, starker Blutverlust.

Gegenwärtige Schwangerschaft: Letzte Menses 9. September 1909.

Erste Kindesbewegungen: Februar 1910.

Verlauf: Viel Erbrechen, Oedeme an den Beinen.

Tag und Stunde der Geburt: 8. VII. 1910, 6 h. 25 p. m. Keine Komplikation.

Am 8. Juli, abends 6 h. 30 Blut der Nabelvene entnommen, und Blut aus dem retroplazentaren Hämatom. Am 9. Juli 8 h. vormittags beide Sera in den Verdünnungen 1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:300 wirksam; die Verdünnung 1:400 gab bei keinem der beiden Sera eine nennenswerte Reaktion.

Kurve V.

(Untere C.: Verdünnung 1:200, obere C.: Verdünnung 1:300.)

4. Versuch vom 25. Juli 1910:

Eva H., verheiratet, 41 Jahre alt, XI para. Kräftig gebaute, gut genährte Frau, starke Varicen an beiden Beinen.

Cor.: Spitzenstoss hebend, systolisches Geräusch an der Spitze des Herzens.

Erste Menses im 16. Lebensjahre, 4wöchentlich regelmässig, 8 Tage, sehr heftig und schmerzhaft.

Frühere Geburten: Vor 3 Jahren die letzte Geburt, 5 Kinder sind gestorben, ein ausgetragenes Kind tot geboren.

Gegenwärtige Schwangerschaft: Keine Angaben.

Tag und Stunde der Geburt: 25. VII. 10, 3 h. 35 a. m. Keine Komplikationen.

Am 25. Juli 1910, 3 h. 35 a. m. Blut entnommen der Armvene, Placenta und Nabelschnurvene.

Am 25. Juli 3 h nachmittags Versuche mit den 3 Blutsera.

Das Blutserum aus der Armvene war wirksam in den Verdünnungen 1 : 10, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200,

1 : 300 und zeigte noch bei einer Verdünnung von 1 : 400 deutliche Reaktion.

Kurve VI.

Das Blut aus der Nabelschnurvene und aus dem retroplazentaren Hämatom war noch bei einer Verdünnung von 1 : 500 wirksam.

Kurve VII.

Kurve VIII.

Blut von Wöchnerinnen.

5. Versuch vom 4. Juli 1910:

Pauline Ö., Dienstmädchen, $28^1/_2$ Jahre alt, II para, schwächliche, kleine, schlechtgenährte Frau, mit starken Varicen an beiden Beinen, sonst gesund.

Familienanamnese: Mutter im Wochenbett gestorben, Vater und 5 Geschwister gesund.

Erste Menses im 18. Lebensjahre, 4 wöchentlich, 2 bis 3 Tage, nicht stark.

Frühere Geburt: Vor 3 Jahren, ausgetragen, Kind gesund.

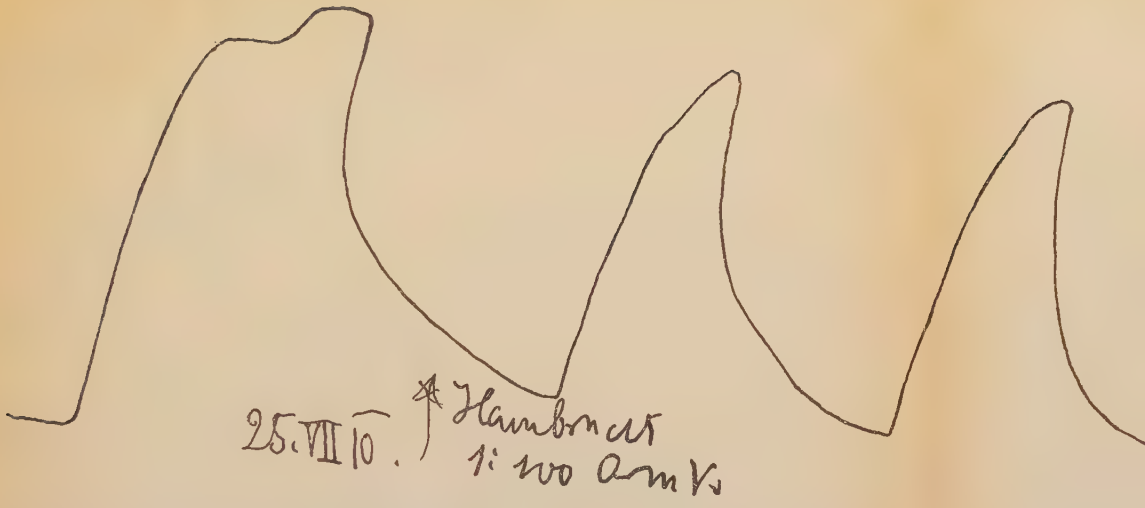
Gegenwärtige Schwangerschaft: Letzte Menses Ende September 1909.

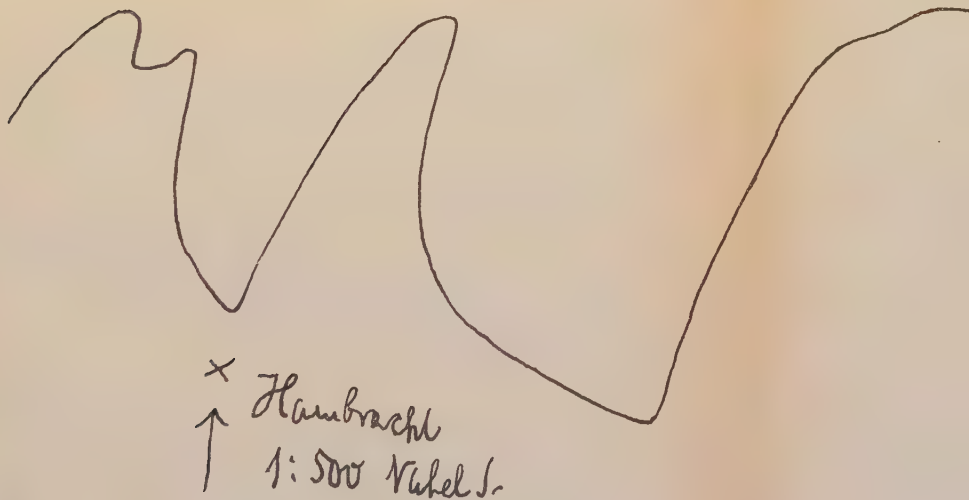
Erste Kindesbewegungen: Januar 1910.

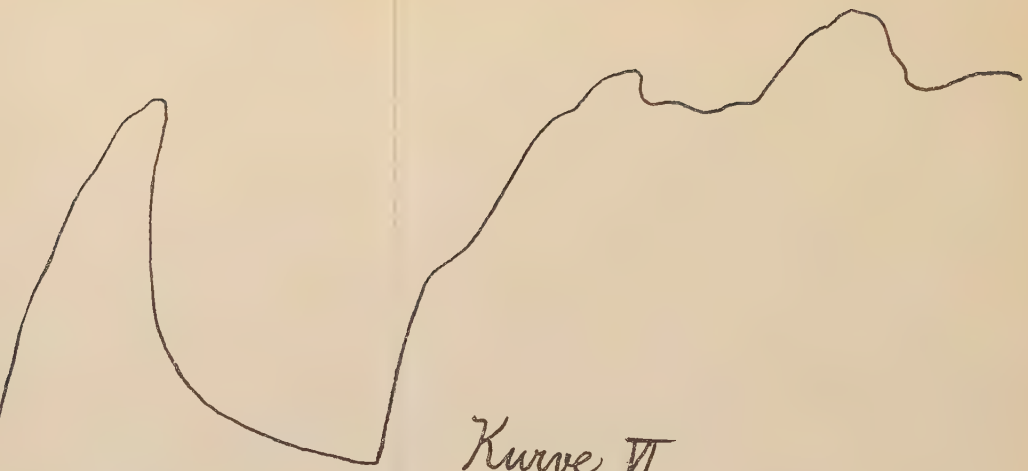
Verlauf der Gravidität: Anfangs häufiges Erbrechen, Kopfschmerzen, Varicen. Januar: Geringe Blutung.

Tag und Stunde der Geburt: 29. VI. 1910, 5 h. 25 a. m., spontan, ohne Komplikationen.

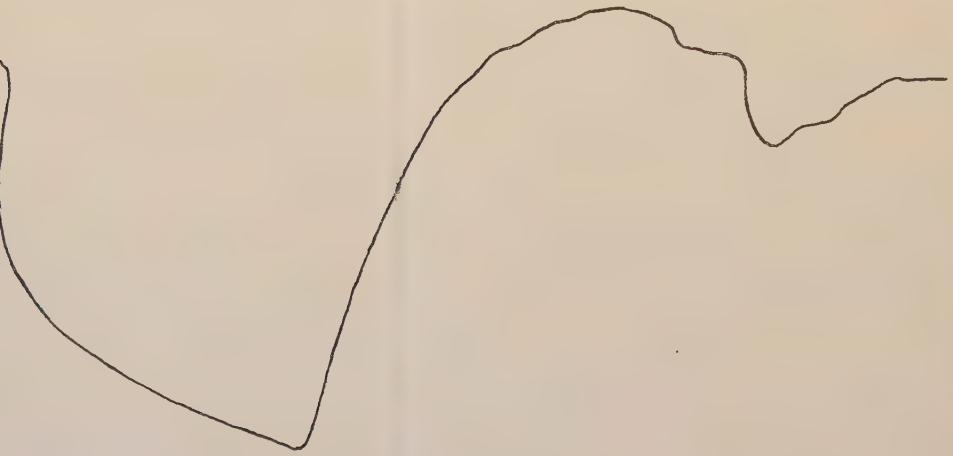
Am 4. Juli, 3 h nachmittags, Blut entnommen. Das Serum dieses Blutes erwies sich in den Verdünnungen 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 300 noch wirksam. Die Verdünnung 1 : 400 gab eine kaum merkliche Reaktion.


25. VII 10.
Hambrachl
1: 100 Aquar.

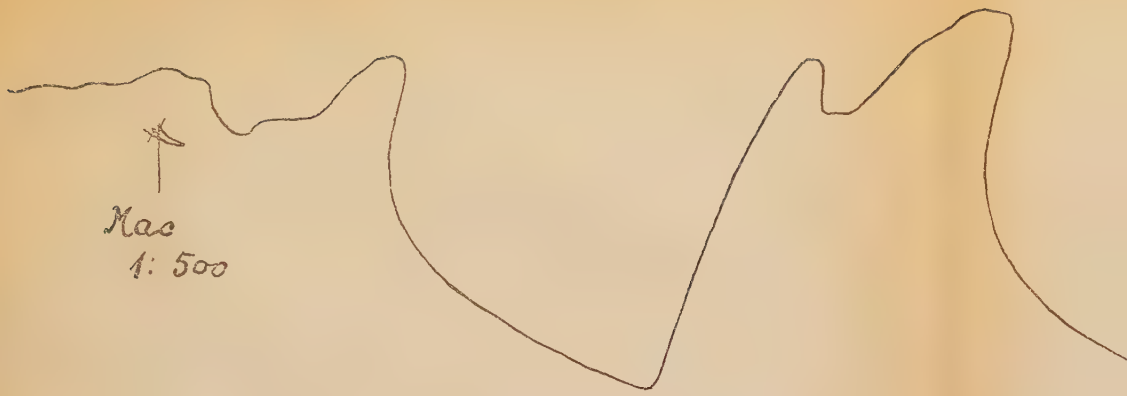

Hambrachl
1: 500 Vidal.
25 VII 10.



Kurve VI.

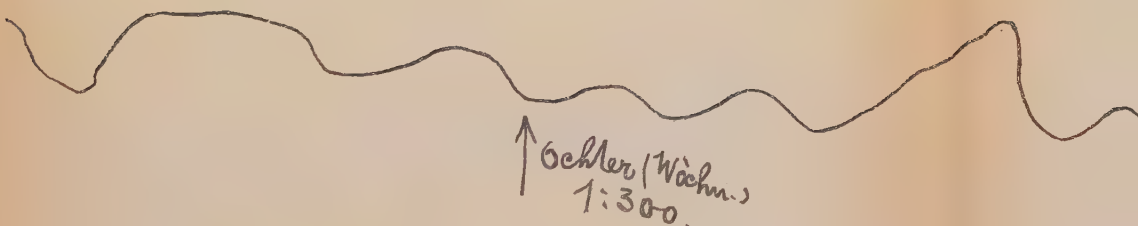


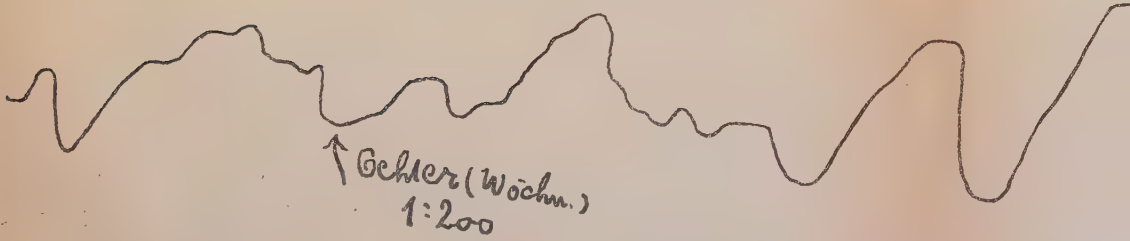
Kurve VII.



Haubrechts

25. VII. 10





ve VIII.

Kurve IX.

Kurve IX.

6. Versuch vom 4. Juli 1910:

Helene W., Dienstmädchen, 23 Jahre alt, I para, kräftige, gut genährte, vollkommen gesunde Frau.

Familienanamnese: Vater an Unterleibsentzündung, Mutter an Herzschlag gestorben.

Erste Menses im 15. Jahre, 3wöchentlich, regelmässig, 4 bis 5 Tage, stark. Mit 16 Jahren: Gelenkrheumatismus.

Gegenwärtige Gravidität: Letzte Menses Ende September 1909.

Erste Kindesbewegungen: Ende Dezember 1909.

Verlauf: Ungestört.

Eintritt der Geburt: 30. VI. 1910, 3 h 10 p. m., spontan, ohne Komplikation.

Am 4. Juli, 3 h nachmittags, Blut aus der Armvene entnommen; das Serum dieses Blutes in den Verdünnungen 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200 wirksam, während die Verdünnung 1 : 300 keine Reaktion mehr ergab.

Kurve X.

7. Versuch vom 7. Juli 1910:

Franziska B., Dienstmädchen, 20 Jahre alt, I para. Kleine, kräftig gebaute Frau, in gutem Ernährungszuständ, gesund.

Familienanamnese: Mutter gesund, Vater an Lungentuberkulose gestorben, eine Schwester an Schwindsucht gestorben.

Erste Menses im 14. Jahre, regelmässig, 3 Tage, mässig stark, nicht schmerzhaft.

Gegenwärtige Schwangerschaft: Letzte Menses Ende September 1909.

Erste Kindesbewegungen: Anfang Februar 1910.

Verlauf: Keine wesentlichen Beschwerden.

Tag und Stunde der Geburt: 24. VI., 12 h. 30 a. m., spontan.

Komplikation: Reposition des Uterus wegen partieller Inversio uteri, Tamponade der Scheide wegen starker Blutung; am 30. VI. Verlegung der Patientin auf die konservative Station, da am Unterleib handtellergrosses, hartes Infiltrat.

Am 3. VII. Inzision, Bier'sche Saugglocke etc.

Am 7. Juli, vormittags, Blut entnommen.

Das Serum dieses Blutes in den Verdünnungen 1 : 10, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 300 wirksam; 1 : 400 nur mehr äusserst geringe, kaum erkennbare Reaktion.

Kurve XI.

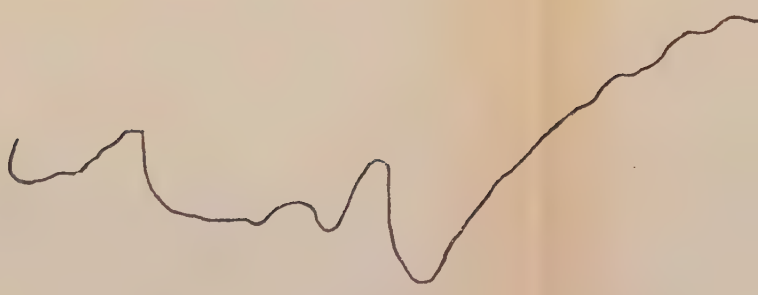
Zum Schlusse dieser Versuchsreihe sei noch in Kürze eines Versuches Erwähnung getan. Es handelt sich um einen Fall von extra uteriner Gravidität. Das Blut wurde während der Operation aus Bauchgefässen entnommen. Das Serum dieses Blutes erwies sich noch bei Verdünnungen von 1 : 200 als wirksam.

Aus den Kurven der hier beschriebenen Versuche ergibt sich das äusserst merkwürdige Resultat, dass der Adrenalingehalt beim weiblichen Geschlecht durchaus keine konstante Grösse ist, sondern dass der Gehalt des Blutes an Adrenalin merklich ansteigt mit dem Beginn der Gravidität, dass das Blut ein Maximum an Adrenalin unmittelbar vor dem Partus und während desselben erreicht und dass auch im Wochenbette eine erhebliche Steigerung des Adrenalingehaltes zu beobachten ist, der dann allmählich zu normalen Werten absinkt. Wir können also diesen Zustand, in welchem es sich um einen die Norm weitaus übersteigenden Adrenalingehalt handelt, als Adrenināmie bezeichnen.

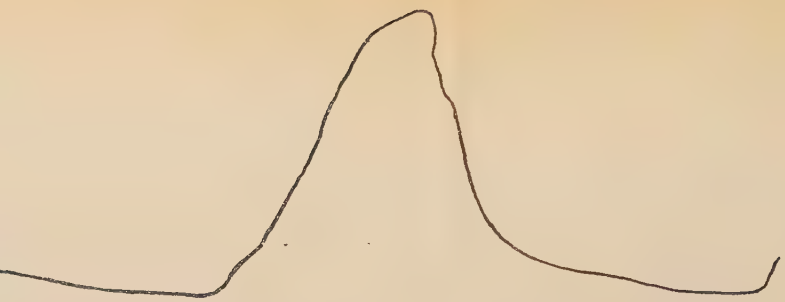
Die Versuche haben ferner noch ergeben, dass die höchsten Werte von Adrenalin sich im Blute des retroplazentaren Hämatoms fanden, dass das Blut, der Nabelschnurvene oder irgend einer Körpervene entnommen, meist geringere Werte aufwies.

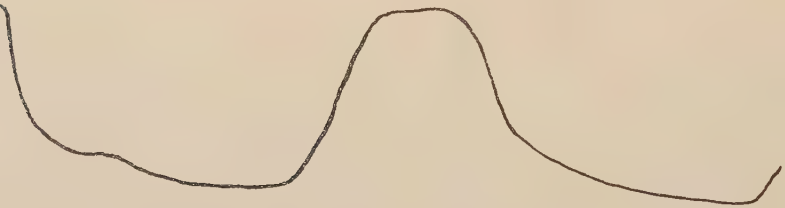
Walzenberg (Wäsche)
1:200

Walzenberg (Wäscherin
1:100
4. Juli 10.

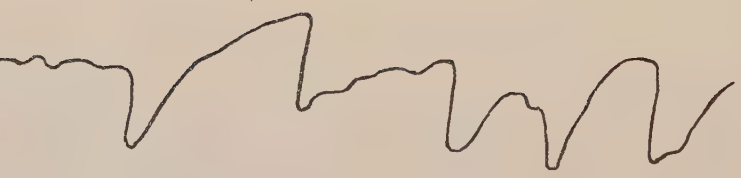


Blum 1:300
7 Juli 10.





Kurve X



Kurve XI

Es ist nun schon mehrfach die Vermutung ausgesprochen worden, dass die Produktion des im Blute kreisenden Adrenalins in einem ganz bestimmten Abhängigkeitsverhältnisse zu der Tätigkeit der Ovarien steht, d. h. also, dass die Menge des Adrenalins eine Funktion der Ovarialtätigkeit ist. Diese nur vermutungsweise aufgestellte Hypothese scheint vielleicht durch unsere Versuche eine Bestätigung zu erfahren, und zwar würde dann die Beziehung zwischen der jeweiligen im Blute kreisenden Adrenalinmenge eine derartige sein, dass mit Erlöschen der Ovarialtätigkeit die Adrenalinsekretion ungeheure Werte annimmt. Die Grösse dieser Vermehrung lässt sich auf Grund unserer Versuche mit einiger Genauigkeit berechnen. Auch wir konnten ja feststellen, dass die Sera gesunder Menschen in der Verdünnung 1 : 5 und 1 : 10 das Adrenalinphänomen stets aufweisen und nur äusserst selten in grösseren Verdünnungen, niemals aber über 1 : 50. Fraenkel hat nun wohl ziemlich einwandsfrei den Adrenalingehalt eines Kubikzentimeters peripheren Blutes berechnet und gelangte dabei zu Werten, die zwischen 0,0000001 mg und 0,0000025 mg schwankten. Nimmt man nun die Gesamtblutmenge eines Menschen zu 5 kg an, so müssten in dieser ca. 12,5 mg Adrenalin vorhanden sein.

Aus unseren Versuchen geht nun hervor, dass die Adrenalinmenge im Blute Gravider und Wöchnerinnen eine Erhöhung um das 10- bis 12fache der Norm erfährt. Legen wir nun die von Fraenkel aufgestellte Berechnung zu Grunde, so würde sich ein Gehalt des Blutes an Adrenalin von 125 bis 150 mg ergeben. Ob nun die eingangs unserer Schlussbetrachtungen aufgestellte Hypothese, dass die vermehrte Adrenalinsekretion bedingt ist durch das Erlöschen der Ovarialtätigkeit, zu Recht besteht oder nicht, wäre vielleicht zu entscheiden durch die Beantwortung der Frage nach dem Verhalten des Blutes beim Weibe, in demjenigen Zeit-

abschnitt, in welchem die Ovarien funktionell ihren Höhepunkt erreichen. Es wäre nicht undenkbar, dass in der Menstrualzeit das Blut Adrenalin-Werte aufweist, die weit unter die Norm sinken.

Versuche, die wir gegenwärtig zur Beantwortung dieser Frage unternehmen, sind derzeit noch nicht so weit gediehen, um in dieser Angelegenheit ein entscheidendes Wort zu sprechen.

Zusammenfassung.

1) Es hat sich in der Gravidität eine Adrenināmie feststellen lassen, die die Norm über das 10- bis 12-ache übersteigt.

2) Die höchsten Adreninwerte fanden sich während des Partus und zwar hauptsächlich im Serum des retroplazentaren Hämatoms und des Nabelvenenblutes.

3) Diese Adrenināmie fanden wir auch bei pathologischem Sitze des Eies, bei der Tubargravidität.

Zum Schlusse sei mir auch an dieser Stelle nochmals gestattet, Herrn Professor Dr. Carl Menge für sein wohlwollendes Entgegenkommen, sowie Herrn Privatdozenten Dr. M. Neu für die Anregung zu dieser Arbeit und für die mir während derselben freundlichst zu Teil gewordenen Ratschläge bestens zu danken.

Literatur-Verzeichnis.

1) Batelli: Quantité d'adrenaline existant dans les caps. surrén. de l'homme. Comptes rendus de la société de biologie. 54, p. 1205.

2) Biedl, A.: Innere Sekretion. Ihre physiologischen Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie. pag. 194.

3) Brunner, H.: Zur Chemie des Lecithins und des Brenzkatechins, Bestandteile der Nebennieren. Schweiz. Woch. f. Chemie und Pharmakologie. 1892.

4) Ehrmann, R.: Ueber eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 53, pag. 96, 1905.

5) Fraenkel, A.: Ueber den Gehalt des Blutes an Adrenalin bei chronischer Nephritis und Morbus Basedowii. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 60, pag. 395, Juni 1909.

6) v. Frey: Beiträge zur Kenntnis der Adrenalinwirkung. Verhandlungen der physiologisch-medizinischen Gesellschaft, Würzburg.

7) Kehrer E.: Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Archiv für Gynäkologie. 81, pag. 129. 1907.

8) Kruckenberg, C. Fr.: Die farbigen Derivate der Nebennierenchromogene. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und klinische Medizin. 101, pag. 542—571, 1885.

9) Kurdinowski: Physiologische und pharmakologische Versuche an der isolierten Gebärmutter. Zentralblatt für Physiologie. pag. 323, 1904.

10) Langley, J. N.: Observ. on the physiol. action of extracts of the suprarenal bodies. Journal of Physiologie. 27, pag. 237, 1901.

11) Mac William, Mackie und Murray: Journal of Physiologie. 30, pag. 381, 1904.

12) Magnus: Die Bewegungen des Darmkanales. Ergebnisse der Physiologie (Asher-Spiro). 7, 1908.

13) Meyer, O. B.: Ueber einige Eigenschaften der Gefässmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. Zeitschr. für Biologie. Bd. 50, pag. 93, 1907.

14) Neu, M.: Experimentelles zur Anwendung des Suprarenins in der Geburtshilfe. Gynäkologische Rundschau. pag. 507, 1907.

— Untersuchungen über die Bedeutung des Suprarenins für die Geburtshilfe. Archiv für Gynäkologie. 85, pag. 617—711, 1908.

— Beiträge zur Biologie des Blutes in der Gestationsperiode des Weibes. Med. Klinik 1910, Nr. 46.

— Bemerkungen zur Adreninamis des Blutes in der Gestationsperiode des Weibes. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 48

15) Pick und Glaessner: Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. 6, pag. 313, 1909.

16) Reichert, E.: Fresenius Zeitschrift 1872.

17) Schlayer: Zur Frage der drucksteigernden Substanzen im Blute bei chronischer Nephritis. Deutsche mediz. Wochenschrift 1907.

— Münchner mediz. Wochenschrift, Jahrgang 55, Nr. 50, 1908.

18) Schur: Wiener klin. Wochenschr., Jahrg. 22, S. 1587, 1909.

19) Souliè, A.: Recherches sur le développement des capsules surrénales chez les vertébiés superieurs. Journal de l'anatomie et physiologie. 1903.

20) Tandler: Wiener mediz. Wochenschrift, Jahrgang 21, S. 277, 1908.

21) Toujan, G. S. P.: Recherches expérimentales sur l'adrénaline. Son dosage, sa formation, son origine, sa déstruction. Thèse de Toulouse 1905.

22) Vulpian: Note sur quelques réactions propre à la substance des capsules surrénales. Comptes rendus de l'academie des sciences. XLIII, pag. 663—65, Paris 29. Sept. 1856.

Lebenslauf.

Ich, Paul Pott bin geboren am 26. Oktober 1868 zu Wien, als Sohn des im Jahre 1870 verstorbenen Kaufmanns Moritz Pott und seiner Frau Marie Pott geb. Wittgenstein, bin deutscher Reichsangehöriger, nach Oldenburg zuständig, evangelisch. Mit dem 10. Lebensjahr besuchte ich das akademische Gymnasium in Wien und verblieb in dieser Anstalt bis zum Jahre 1884. Die drei letzten Jahre der Gymnasialzeit verbrachte ich in Heilbronn am Karls-Gymnasium und erhielt im Sommer 1887 das Zeugnis der Reife.

Vom Herbst 1887 bis Sommer 1888 war ich als Volontär im Eisenwerk Kladno tätig und besuchte in den folgenden Jahren bis zum Ablauf des Sommersemesters 1892 die technischen Hochschulen Dresden und Wien. Vom Herbst 1890 bis 1891 diente ich als Einjährig-Freiwilliger beim 4. Bayr. Feld-Art.-Regiment, wurde 1895 Leutnant der Res. in demselben Regiment, 1905 Oberleutnant und erhielt 1909 den Abschied. Vom Jahre 1893 bis 1901 war ich als Ingenieur und Betriebsleiter des Stahlwerkes der Tiegelgussstahlfabrik Poldihütte in Kladno, Böhmen tätig. Ich zog dann hierauf nach Wien, um an der dortigen Universität chemische Studien aufzunehmen. Ich studierte an der

Wiener Universität bis zum Schlusse des Sommersemesters 1902, ging dann im folgenden Wintersemester an die Universität Leipzig und im darauffolgenden Sommersemester 1903 an die Universität Freiburg i. B., wo ich im Sommersemester 1905 den philos. Doktorgrad erwarb, mit Chemie als Haupt-, Physik und Mathematik als Nebenfächer.

Im darauffolgenden Wintersemester liess ich mich an der mediz. Fakultät der Universität Freiburg inscribieren und legte an derselben Universität am Schlusse des Wintersemesters 1907/08 das Physikum ab. Vom Beginn des Wintersemesters 1908/09 besuchte ich die Universität Heidelberg, wo ich im Wintersemester 1910 die medizinische Hauptprüfung bestand.

Am 15. Januar 1911 trat ich als Medizinal-Praktikant an der Heidelberger mediz. Poliklinik ein.